

Année 1975

THESE

154
N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

ROUX Joël

Né le 4-9-1949 à Bois Colombes

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'UTILISATION
D'UNE NOUVELLE ANTIVITAMINE K
(LE PARA FLUORO PHENYL INDANEDIONE)
EN MILIEU CARDIOLOGIQUE*

Président : M. E. FOURNIER, Professeur

* Service du Docteur EFTHYMIOU - Hôpital de Courbevoie

Année 1975

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

ROUX Joël

Né le 4-9-1949 à Bois Colombes

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'UTILISATION
D'UNE NOUVELLE ANTIVITAMINE K
(LE PARA FLUORO PHENYL INDANEDIONE)
EN MILIEU CARDIOLOGIQUE*

Président : M. E. FOURNIER, Professeur

* Service du Docteur EFTHYMIU - Hôpital de Courbevoie

THESE

1874

DOCTORAT EN MEDICINE

1874

1874

1874

1874



CONTINUATION OF THE
LIST OF THE
DE GRUYTER PUBLICATIONS
IN THE
LIBRARY OF THE
UNIVERSITY OF LEIDEN

1874

1874

A mes Parents,

que je remercie pour leur soutien et leur confiance.

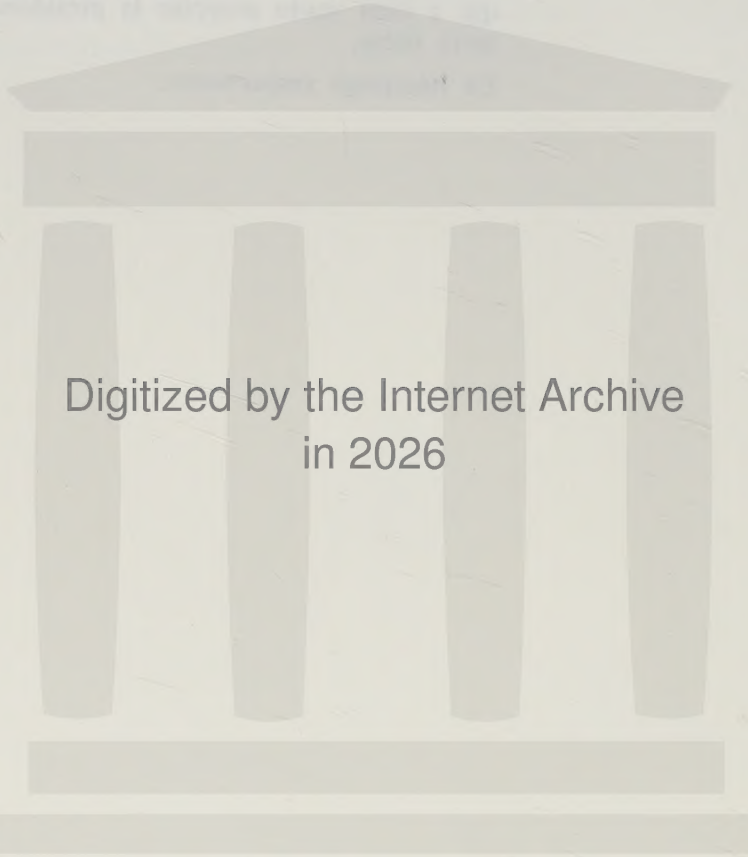
En témoignage de ma reconnaissance et de ma profonde affection.

A Monsieur le Professeur E. FOURNIER

Doyen de la Faculté de Médecine Lariboisière

qui a bien voulu accepter la présidence de
cette thèse.

En hommage respectueux.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A Monsieur le Docteur Thomas PERICLES EFTHYMIU
Chef de Service de l'Hôpital Marcelin Berthelot

qui a bien voulu me faire profiter de son enseignement et qui m'a inspiré le sujet de cette thèse.

En témoignage de ma gratitude et de mon profond respect.

Au Laboratoire NATIVELLE

que je remercie pour son aide et la confiance
qu'il a bien voulu m'accorder.

SOMMAIRE

	Page
– THEME	2
– CONCLUSION	3
– INTRODUCTION : les A.V.K.	4
. préliminaires	
. risques iatrogènes	
– PHARMACOLOGIE	7
. coumariniques	
. dérivés de l'indanedione	
– MODALITES D'ACTION	9
. schéma de la thromboplastinoformation	
– METABOLISME DES A.V.K.	11
– SURVEILLANCE BIOLOGIQUE	13
– LE PARA FLUORO PHENYL INDANEDIONE	14
– L'ACENOCOUMAROL	15
– ETUDE COMPARATIVE	16
– STATISTIQUES	28
– REPARTITION SELON LES GROUPES	30
– DISCUSSION	32
. incidents	
. associations	
– CONCLUSIONS	34
– BIBLIOGRAPHIE	35

THEME

Il s'agit ici d'apprécier l'efficacité et la maniabilité du para-fluoro-phényl-indanedione (Préviscan^o), qui est comparé de ce fait à une antivitamine K dont les qualités ne sont plus à démontrer, à savoir : l'acénocoumarol (Sintrom^o).

Afin de préciser laquelle de ces deux antivitamines K permet d'arriver à un état d'équilibre d'hypocoagulabilité satisfaisant (25 à 35 % de taux de complexe prothrombique, ou temps de Quick),

— le plus tôt,

— le plus facilement possible,

et éventuellement de juger de leurs coûts respectifs.

Par ailleurs on étudiera la répartition des groupes sanguins dans cette population de 50 patients porteurs d'une affection cardiovasculaire, ayant nécessité la mise en route d'un traitement anticoagulant.

CONCLUSION

Le para-fluoro-phenyl-indanedione s'est avéré être un produit :

- stable
- maniable

et qui comparé à l'acénocoumarol se révèle être aussi facile à équilibrer et de façon plus précoce.

Enfin son prix de revient est sensiblement inférieur à ce dernier.

INTRODUCTION

Les antivitamines K (A.V.K.) réunissent sous ce terme, un ensemble de substances chimiquement différentes mais ayant en commun une action anticoagulante, et surtout utilisables per os ; d'où la possibilité de traitements anticoagulants de longue durée. Ce qui explique notamment leur emploi largement répandu.

Deux préliminaires peuvent être mises au premier plan :

1) D'une part, un traitement anticoagulant doit être biologiquement efficace, et de ce fait il nécessite une surveillance particulière :

— 25 à 35 % de taux de complexe prothrombique

ou — 10 à 15 % de thrombotest d'Owren.

2) D'autre part, comme tout médicament il comporte des risques qui doivent être connus et peuvent ainsi être évités par :

— le respect des contre-indications :

- les hémopathies avec troubles de l'hémostase
- les syndromes hémorragiques connus
- la rétinopathie diabétique
- la grossesse

et de façon plus nuancée :

- les sujets âgés, cachectiques, hypertendus
- les maladies digestives (ulcères G.D.)
- une atteinte hépatique
- les atteintes du S.N.C.
- l'insuffisance rénale

— une sélection parfaite des malades (psychologie, coût...)

Ces risques iatrogènes sont de deux ordres

1) Hémorragiques

-- Soit mineurs : représentant un signe d'alarme traduisant une hypocoagulabilité excessive, dont le malade doit être averti :

- épistaxis
- gingivorragies
- ecchymoses
- hématuries devant faire rechercher une pathologie sous-jacente.

Soit majeurs devant faire rechercher à leurs débuts une cause favorisante :

- accidents cérébroméningés
- hémorragies digestives
- hématomes sous-cutanés ou musculaires, voire du plancher buccal
- hémopéricarde
- hémothorax
- exceptionnellement hémorragies bilatérales des surrénales

2) Accidents non hémorragiques

Le plus souvent mineurs

- intolérance gastrique
- alopécies
- éruptions cutanées

- Rarement plus graves :

- nécroses cutanées du sein ou des orteils (indépendant du T.P.)

Exceptionnellement :

- rénaux à type de protéinurie, ou de syndrome néphrotiques voire d'insuffisance rénale aiguë
- agranulocytose
- hépatite

C'est donc au problème d'efficacité, donc de surveillance que nous nous attacherons ici, évitant ainsi ces accidents qui, lorsqu'ils surviennent malgré tout, nécessitent :

- un arrêt du traitement temporairement dans les cas mineurs
- si le complexe prothrombique est effondré 10 mg de vitamine KI en intraveineuse,
- voire en cas d'urgence :
 - soit 30 à 50 mg de vitamine K IV,
 - ou plutôt du sang et du P.P.S.B., à raison de 0,5 cc/kg de poids, qui agit beaucoup plus rapidement,
- et au décours, un bilan étiologique

PHARMACOLOGIE

La structure chimique des A.V.K. permet de distinguer deux catégories principales : celle des coumariniques et celle des dérivés de l'indanedione.

1.— LES COUMARINIQUES

Ils dérivent de la 4hydroxycoumarine. Certains dérivés sont des dicoumariniques (formés de 2 noyaux coumariniques) ; d'autres sont formés d'un seul noyau : ce sont les monocoumariniques.

— *Parmi les principaux dicoumariniques citons :*

- dicoumarol (anathrombase^o)
- cumethoxethane (dicoumoxy^o)
- éthyldicoumarol (éthyldicoumarol^o)
- éthylbiscoumacetate d'éthyle (stabilène^o)
- éthylacide-acétique-oxycoumaryl (tromexane^o)
- thioxycoumarine (thiocoumar^o)

— *Parmi les principaux monocoumariniques citons :*

- warfarine (coumadine^o)
- acénocoumarol (sintrom^o)
- diocoumine (diocoumine^o)

2.— LES DERIVES DE L'INDANEDIONE

Formés par un cycle benzénique associé à un cycle pentacarbonique, avec en position 2 un radical variable, citons :

- oxazidione (amplidione^o)

- bromophénindione (fluidane^o)
- anisindione (unidone^o)
- phénindione (pindione^o)
- p. fluoro-phényl-indanedione (préviscan^o)

MODALITES D'ACTION

Ces substances réalisent une substitution de la vitamine K au niveau hépatique, entraînant une dépression de quatre des facteurs de la coagulation (voir page 12) :

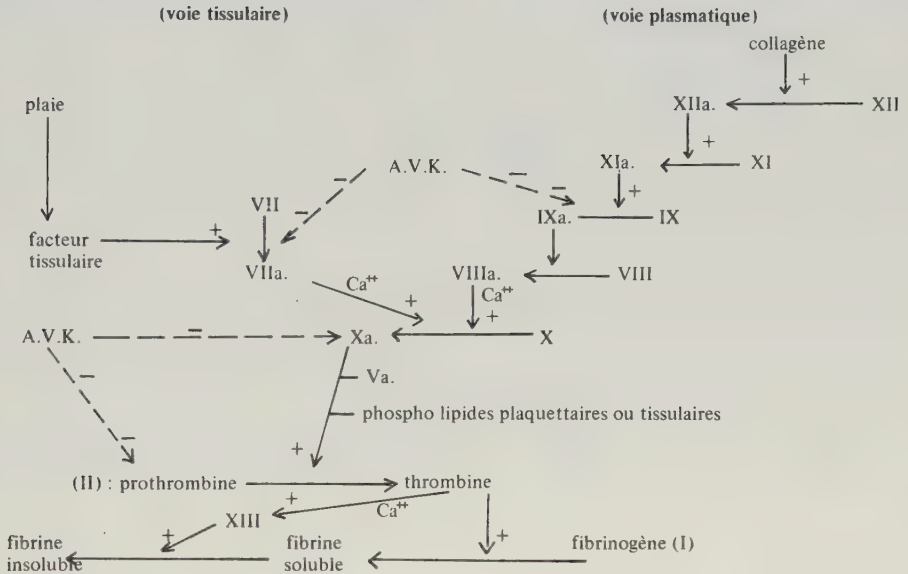
- le facteur VII (proconvertine) étant le premier touché, puis
- le facteur II (prothrombine)
- le facteur X (stuart)
- le facteur IX (antihémophilique B).

Les A.V.K. en inhibant la prothrombino-formation et en altérant les facteurs intervenant dans sa transformation en thrombine, influencent :

- la vitesse de formation de la thrombine
- le taux global de thrombine.

L'existence d'un stock de vitamine K hépatique rend compte du phénomène de latence dans l'action des antivitamine K.

Thromboplastinoformation - Action des A.V.K.



--- -- -- -- --> inhibition
 ———— + ————> activation

XII : facteur Hageman
 XI : facteur Rosenthal
 IX : antihémophilique B
 VIII : antihémophilique A
 VII : proconvertine
 V : proaccéléline
 II : prothrombine
 X : stuart
 XIII : facteur stabilisant de la fibrine

METABOLISME DES A.V.K.

1) La résorption digestive du médicament absorbé par voie orale, apparaît excellente et pratiquement complète.

L'absorption est maximale entre la 3^e et la 6^e heure : elle est totale entre la 12^e et la 24^e heure.

2) Les A.V.K. sont alors fixées par l'albumine pour 80 à 90 % ; les 10 à 20 % restants étant libres et représentent le pool actif, qui répond à la loi d'action de masse.

3) Les A.V.K. sont distribuées à un certain nombre d'organes récepteurs et en premier lieu :

- au foie
- à la vésicule biliaire
- à l'intestin

à un moindre degré, au rein, au cœur et à l'estomac.

4) L'excrétion se fait par voie urinaire, soit

- directement
- soit après un cycle hépato-digestif.

Au total :

Ce métabolisme implique la connaissance de :

- la protidémie
- le fonctionnement rénal jugé sur :
 - la créatininémie
 - l'urée urinaire
 - la protéinurie des 24 H

- le fonctionnement hépatique grâce surtout au temps de Quick spontané.

La posologie des A.V.K. est donc fonction de chaque patient et ne dépend que du taux de complexe prothrombique obtenu.

SURVEILLANCE BIOLOGIQUE

Le but à atteindre étant de mettre le malade à l'abri d'un accident thrombo-embolique, qu'il s'agisse de le prévenir ou d'en réduire l'extension, tout en évitant un accident hémorragique.

Il s'agit donc de trouver un état d'hypocoagulabilité suffisamment efficace, qui sera recherché sur un test d'appréciation globale de la coagulabilité ; alors que l'activité de l'A.V.K. est contrôlée par l'étude des facteurs plus particulièrement touchés par ce type d'anti-coagulants.

1) Comme tests analytiques de l'activité des A.V.K. deux s'offrent au praticien :

- le temps de Quick ou taux de complexe prothrombique explorant les facteurs II, VII, X, V.
(zone thérapeutique efficace de 15 à 35 %)
- le thrombotest d'Owren explorant les facteurs II, VII, X, IX.
(zone thérapeutique efficace de 10 à 15 %)

2) Comme tests de coagulabilité globale :

- le test de tolérance à l'héparine
- le temps de céphaline-kaolin
- le thromboélastogramme
- le temps de Howell (représentant le temps de recalcification du plasma compris entre 1 1/2 mn et 2 1/2 mn.

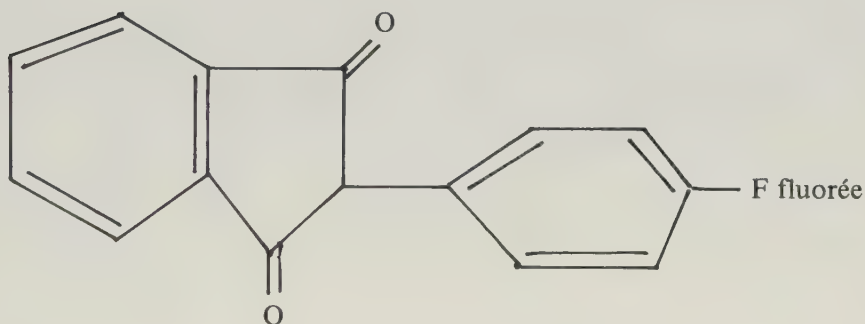
Au total :

Dans l'étude présente de recherche d'un état d'équilibre, la surveillance a été réalisée par des temps de Quick ; le thrombotest d'Owren n'ayant pas été utilisé car la marge d'activité souhaitée se situe pour ce dernier dans 5 %, alors que pour le temps de Quick, elle est de 10 %. Par ailleurs le thrombotest d'Owren reste peu utilisé en ville.

LE PARA FLUORO PHENYL 2 INDANEDIONE 3 (PREVISCAN^o)

Il se présente sous forme de comprimés sécables dosés à 20 mg.

Sa formule est la suivante :



Son action est semi rapide, provoquant une hypocoagulabilité efficace en 36 à 48 H ; la réversibilité se faisant dans les mêmes délais.

Sa 1/2 vie plasmatique est de 31 H.

Dans cette étude il a été utilisé à raison de deux prises par jour à 12 H d'intervalle (matin et soir).

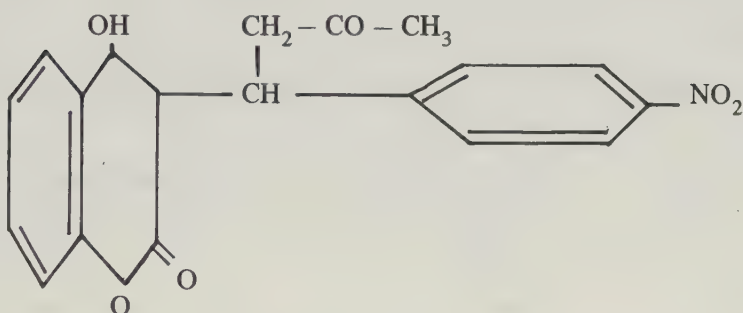
Il ne colore pas les urines, ce qui permet un dépistage précoce et facile des hématuries.

Il n'entraîne pas d'accidents rénaux,
 ni hépatiques
 ni hématologiques
 ni digestifs
 ni cutanés.

L'ACENOCOUMAROL (SINTROM^o)

Il se présente sous forme de comprimés sécables dosés à 4 mg.

Sa formule est la suivante :



Son action est semi rapide (48 H).

L'effet maximal d'une dose unique dure de 24 à 36 H.

Dans cette étude il a été utilisé à raison d'une prise par jour.

Il n'y a pas eu d'effets secondaires.

ETUDE COMPARATIVE

de 25 cas traités par la para-fluoro-phenyl-indanedione avec 25 cas traités par l'acénocoumarol, en milieu cardiologique et répartis sur un an (Juillet 74 - Juillet 75).

Para-fluoro-phenyl-indanedione

Acénocoumarol

1.- Indications :

— infarctus du myocarde	: 8 cas	11 cas
— phlébites	: 5 cas	3 cas
— embolies pulmonaires	: 4 cas	3 cas
— fibrillation et flutter auriculaire	: 4 cas	4 cas
— syndrômes prémonitoires d'infarctus	: 3 cas	4 cas

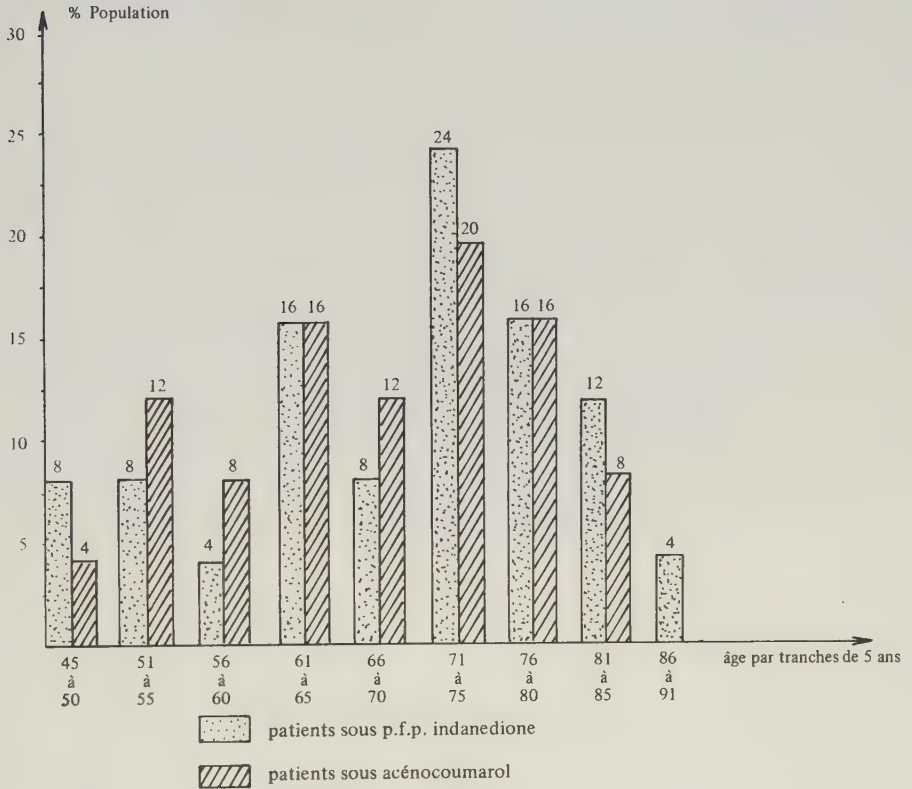
2.- Répartition selon le sexe :

— hommes	: 14	12
— femmes	: 11	13

3.- Répartition selon l'âge :

— minimum	: 45 ans	49 ans
— maximum	: 91 ans	85 ans
— moyenne absolue	: 67,9 ans	67,4 ans
(voir graphique)		

Répartition selon l'âge



p. f.p. indianedione

moyenne d'âge absolue : 67,9 ans

de 66 à 75 ans : 32 % des patients

de 61 à 80 ans : 49 % des patients

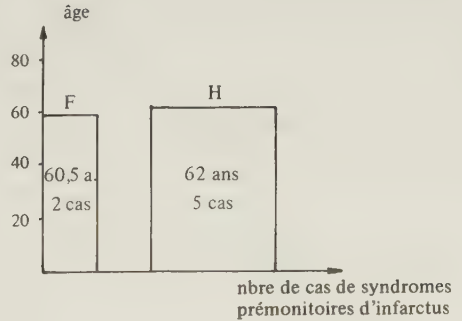
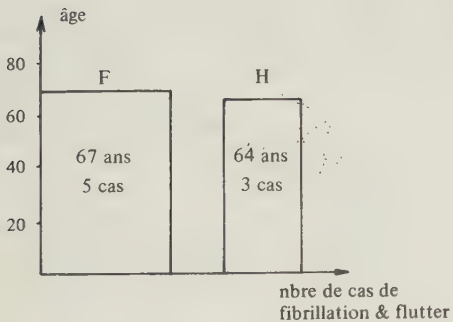
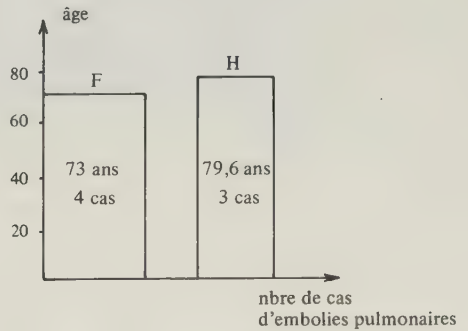
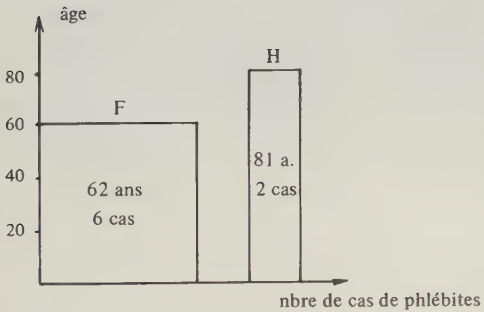
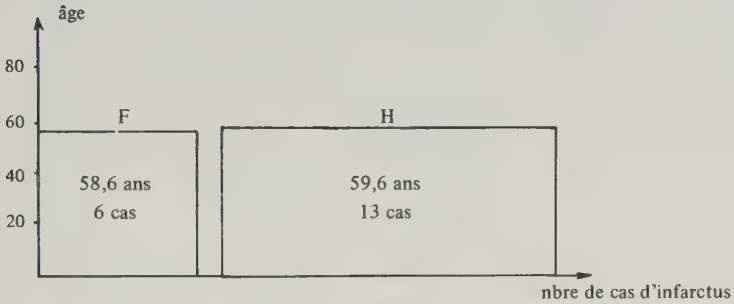
acénocoumarol

67,4 ans

32 %

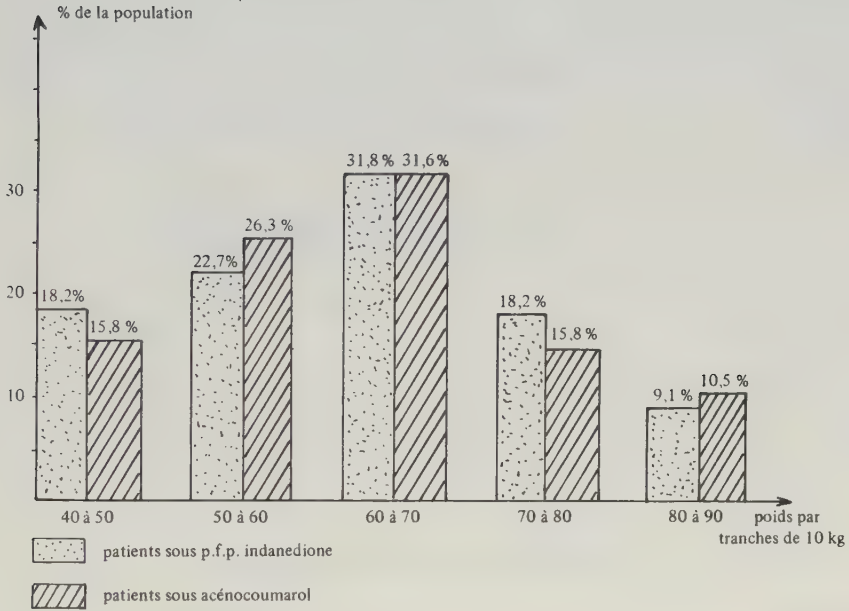
49 %

Répartition des indications en fonction de l'âge moyen, du sexe et de la fréquence



- moyenne d'âge chez les hommes (H) : 64,2 ans
- moyenne d'âge chez les femmes (F) : 69,2 ans

4.- Répartition selon le poids :



Résultats :

p.f.p. indanedione

minimum : 40 kg
 maximum : 82 kg
 moyenne absolue : 63 kg

acénocoumarol

44 kg
 89 kg
 62,5 kg

La population dans la tranche de poids de

61 à 70 kg représente : 31,8 %

31,6 %

et de 51 à 80 kg, elle représente :

72,7 %

73,7 %

Para-fluoro-phenyl-indanedione***Acenocoumarol*****5.- Répartition selon la protidémie :**

— moyenne absolue :	17,5 meq/L	17,7 meq/l
	soit 82 g/l	82,9 g/l
— écarts types :		
de 79,5 à 84 g/l :	30 % de la population	25 %
de 75 à 89 g/l :	70 % de la population	66,6 %

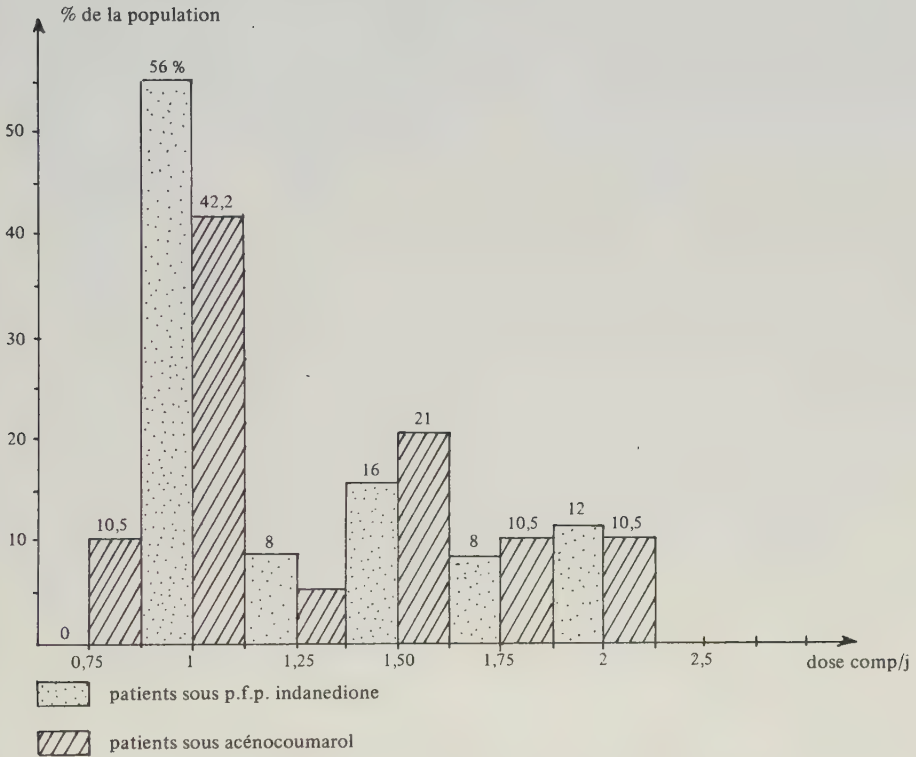
6.- Circonstances de mise en route du traitement par les A.V.K. :

— après héparinate de calcium (en relai)	: 23 cas	19 cas
— d'emblée sous A.V.K.	: 2 cas	1 cas
— déjà sous A.V.K. lors de l'hospitalisation	: 0 cas	5 cas

7.- Nombre de jours total de traitement :

— 461 jours répartis sur un an	460 jours
--------------------------------	-----------

8.- Dose d'attaque :



— durée de la dose d'attaque pour les 2 A.V.K. : 2 à 3 jours.

p.f.p. indanedione

quantité : 1 à 2 comp/j en
fonction du poids

moyenne absolue : 1,25 comp/j

Mais : 56 % de la population avec la
dose de 1 comp/j

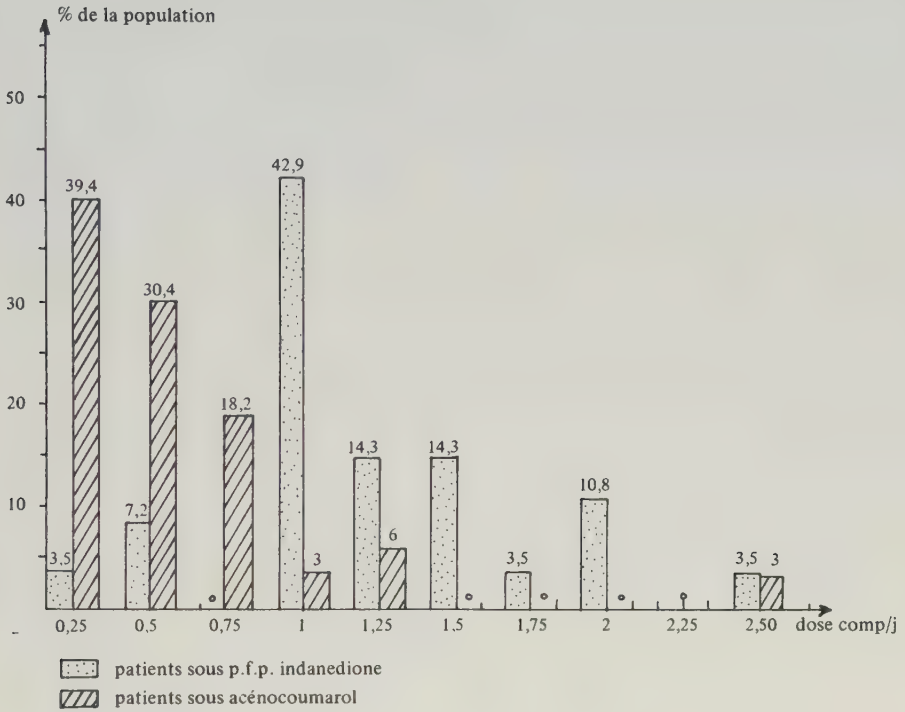
acénocoumarol

3/4 à 2 comp/j en
fonction du poids

1,25 comp/j

42,2 % avec 1 comp/j

9.- Dose d'entretien :



p.f.p. indanedione

- dose d'entretien minimum : 0,25 comp/j
- maximum : 2 1/2 comp/j
- moyenne absolue : 1,25 comp/j

acénocoumarol

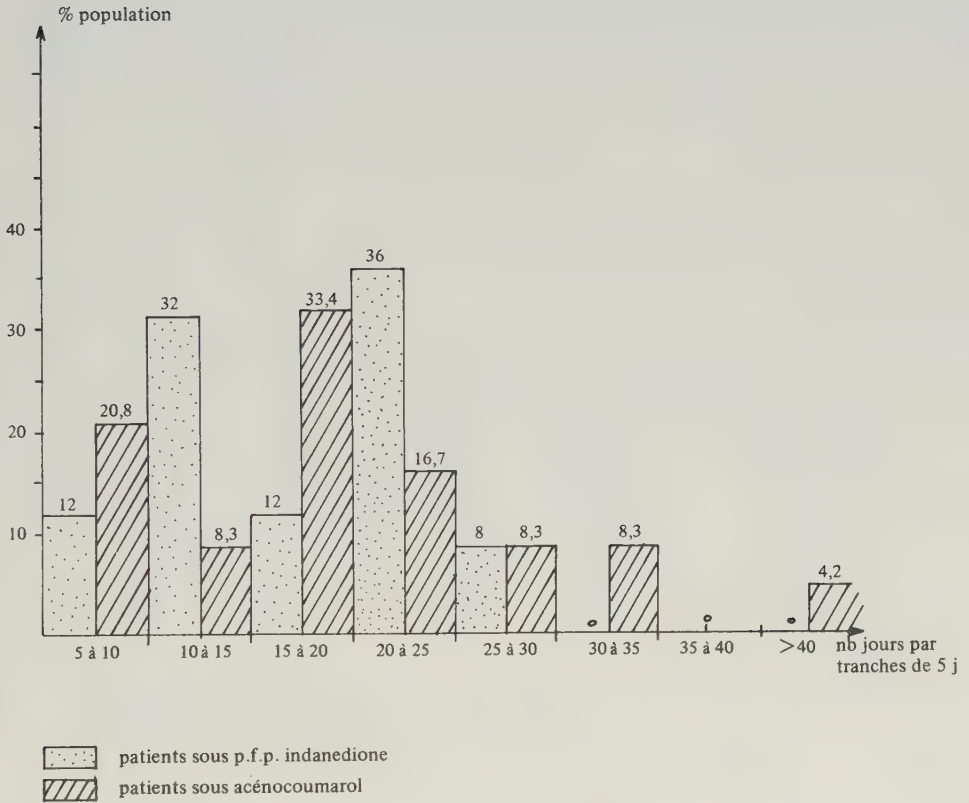
- 0,25 comp/j
- 2 1/2 comp/j
- 2/3 comp/j soit
(1/2 - 3/4 - 1/2 - 3/4 - 1/2 - etc.)

Mais :

dose d'entretien de 1 comp/j
pour 42,9 % de cette population

39,4 % de la population
équilibré avec 0,25 comp/j, et
30,4 % de la population
équilibré avec 1/2 comp/j

10.- Nombre de jours de traitement pour chaque patient lors de son hospitalisation :



p.f.p. indanedione

nb. minimum de jours : 8 jours
nb maximum de jours : 28 jours
moyenne absolue : 18,4 jours

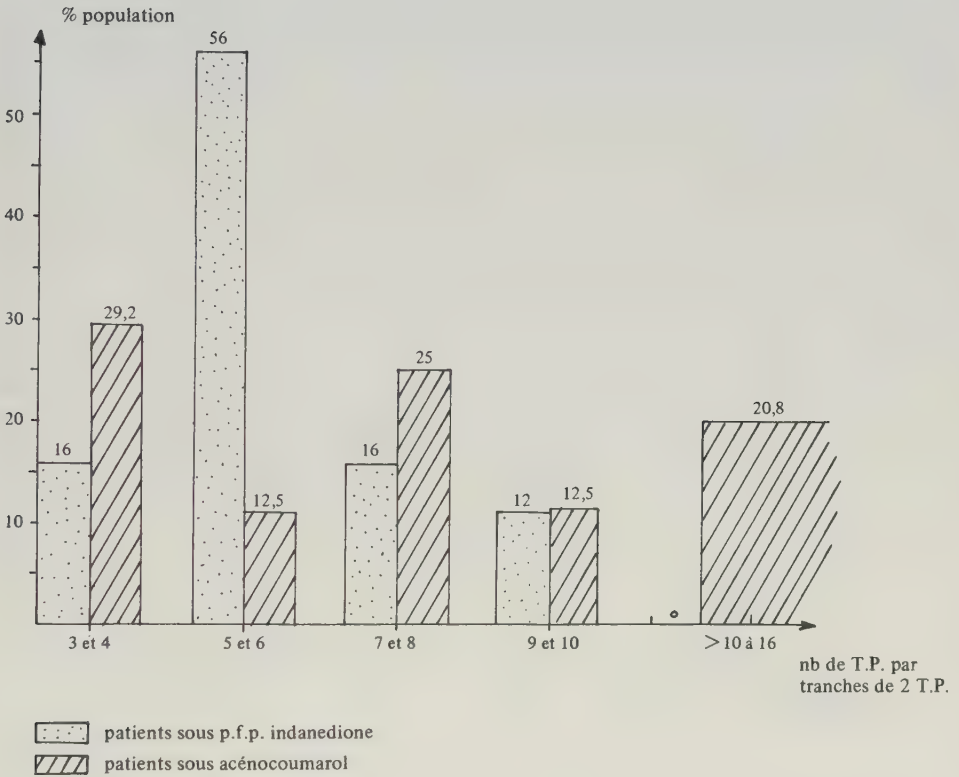
En fait 2 pics maximums de durée
d'hospitalisation : 11 à 15 jours, et
21 à 25 jours

acénocoumarol

6 jours
48 jours
18 jours

un seul pic : tranche de
16 à 20 jours

11.- Nombre total de mesures de temps de Quick pour les 25 cas et par patient :



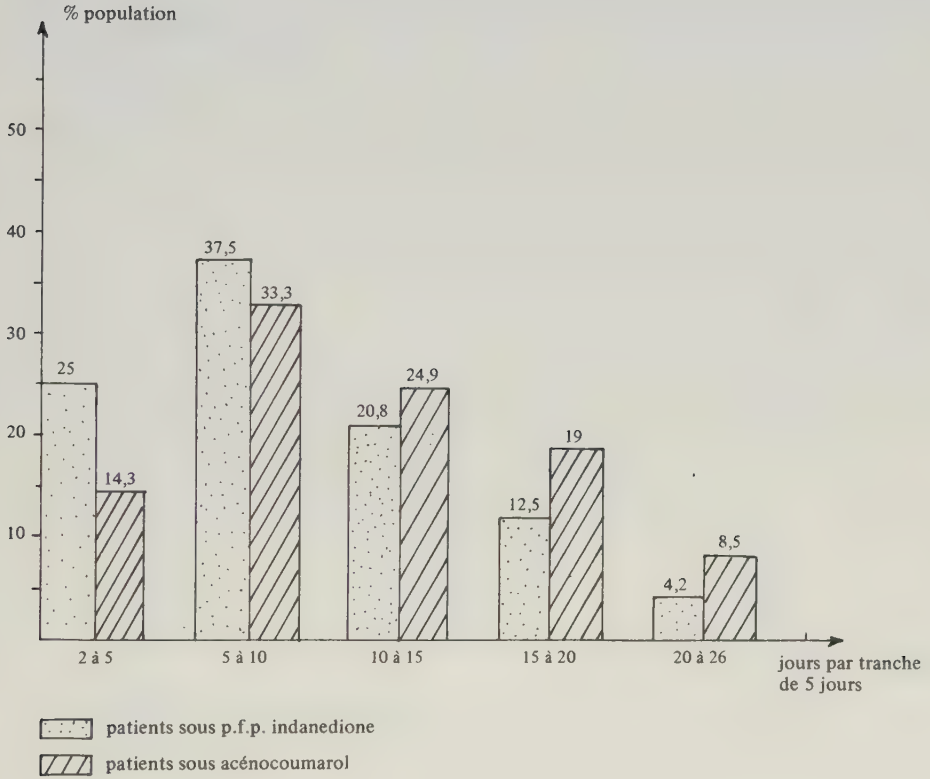
p.f.p. indanedione

- nombre total de temps de Quick pour les 25 cas : 155
- moyenne absolue par patient : 6,2
- avec 56% des patients dans la tranche de 5 à 6 temps de Quick

acénocoumarol

- 168
- 6,7
- (= + 7,5 %)

12.- Jour d'obtention de la dose d'entretien :



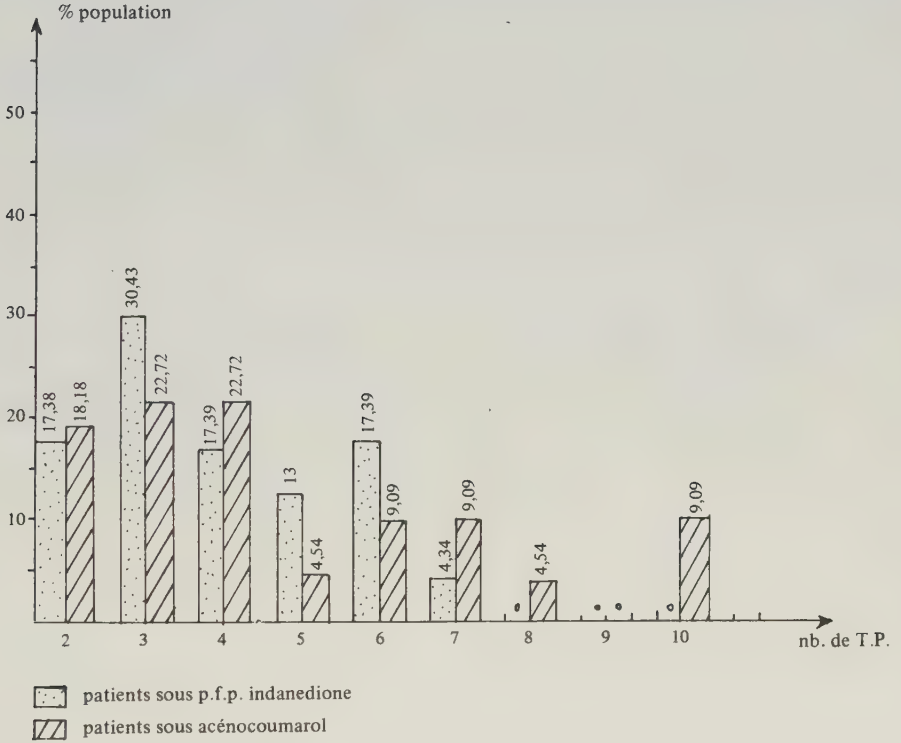
p.f.p. indanedione

- En moyenne absolue : 8,6^e jour
- Le jour de la dose d'entretien est obtenu dans les 10 premiers jours pour :
62,5 % des patients

acénocoumarol

- 11,2^e jour
(= + 23,3 %)
- 47,6 % des patients

13.- Nombre de mesures de temps de Quick pour parvenir à la dose d'entretien par patient :



p.f.p. indanedione

En moyenne absolue : 3,9

Avec 5 mesures de temps de Quick
on arrive à ajuster la dose d'entretien
de : 78,2 % des patients

acénocoumarol

4,1
(= + 5 %)

68,16 % des patients

*Para-fluoro-phényl-indanedione**Acénocoumarol***14.- Prix de revient pour 10 jours de traitement**

Calculé sur les bases suivantes :

— coût du produit :	4,87 F	4,48 F
dose/j = dose d'entretien		

— coût de la surveillance :
 nombre de temps de Quick
 pour 10 jours de traitement, soit :

$\frac{\text{nb total de TP}}{\text{nb total de jours}} \times 10 = 3,3$	3,6
--	-----

B = 1,15 F

AU TOTAL : 4,87 F + 3,3 B 20

4,48 F + 3,6 B 20

soit : 80,77 F

87,28 F
 (= + 7,5 %)

CALCULS STATISTIQUES

En résumé :

p.f.p. indanedione

Acénocoumarol

1.- Répartition selon l'âge

— moyenne arithmétique :

$$m = \frac{1}{n} \sum (k_i x_i) = 69,38 \text{ ans} \qquad 67,18 \text{ ans}$$

$$\text{— écart type : } \sqrt{\sum (x_i)^2 - (m)^2} = 11,11 \qquad 11,23$$

2.- Répartition selon le poids

$$\text{— } m = 62,73 \text{ kg} \qquad 62,89 \text{ kg}$$

$$\text{— écart type} = 12,04 \qquad 11,95$$

3.- Répartition selon la protidémie

$$\text{— } m = 80,78 \text{ g/l} \qquad 81,27 \text{ g/l}$$

$$\text{— écart type} = 6,38 \qquad 7,47$$

4.- Dose d'attaque

$$\text{— } m = 1,28 \text{ c/j} \qquad 1,275 \text{ c/j}$$

$$\text{— écart type} = 0,364 \qquad 0,39$$

*p.f.p. indanedione**Acénomacourol***5.- Dose d'entretien**

— m = 1,23 c/j	0,628 c/j
— écart type = 0,48	0,54

6.- Nombre de jours de traitement par patient

— m = 17,5 j	19,5 j
— écart type = 6,17	9,56

7.- Nombre total de temps de Quick par patient

— m = 5,98 T.P.	7,47 T.P.
— écart type = 1,73	3,46

8.- Jour d'obtention de la dose d'entretien

— m = 9,1ème jour	11,2 ^e jour
— écart type = 5,53	5,85

9.- Nombre de mesures de temps de Quick par patient pour parvenir à la dose d'entretien

— m = 3,95 T.P.	4,63 T.P.
— écart type = 1,65	1,17

REPARTITION SELON LES GROUPES SANGUINS

Il s'agit ici d'étudier la répartition des différents groupes sanguins dans la population des 50 patients présentant une affection cardio-vasculaire, ayant nécessité une mise au traitement anticoagulant.

La fréquence du groupe	A	rhésus	positif	a été de :	34,2 %
"	"	A	" négatif	" ::	11,4 %
"	"	B	" positif	" :	14,2 %
"	"	B	" négatif	" :	5,7 %
"	"	O	" positif	" :	28,5 %
"	"	O	" négatif	" :	0 %
"	"	AB	" positif	" :	5,7 %
"	"	AB	" négatif	" :	0 %

SOIT :

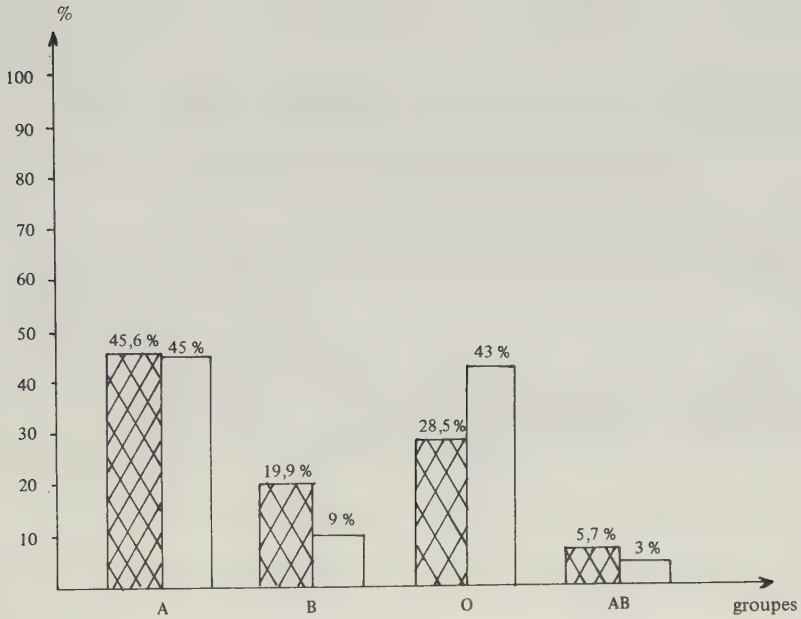
pour le groupe A	:	45,6 %
" B	:	19,9 %
" AB	:	5,7 %
" O	:	28,5 %

La répartition des groupes sanguins dans la race blanche étant :

pour le groupe A	:	45 %
" B	:	9 %
" AB	:	3 %
" O	:	43 %

Il semble donc que dans cette étude, les patients atteints d'une pathologie cardio-vasculaire, aient été préférentiellement du groupe B, alors que ceux du groupe O aient été moins concernés, compte tenu de la répartition des groupes dans la race blanche. (Voir graphique)

**Fréquence des différents groupes sanguins
dans la race blanche et dans la population de cette étude**



 % dans la population étudiée

 % dans la race blanche

DISCUSSION

1.- Incidents lors du traitement par le para-fluoro-phényl-indanedione

- pas d'apparition d'accidents hémorragiques
- à deux reprises temps de Quick inférieur à 10 %, réversibles spontanément en 24 à 36 H (correction facilitée par l'utilisation en 2 prises : doses du soir diminuées en fonction du temps de Quick de la journée)
 - le premier cas étant survenu avec une dose de 1,25 comp. au 19^e jour ; patient recevant par ailleurs des antibiotiques à tropisme intestinal, type cyclines ;
 - le second cas avec 1 comp. et une protidémie à 14,5 meq/l.
- à noter un temps de Quick à 68 % avec une dose de 2 comp./j alors que le temps de Howell était supérieur au double du témoin.

2.- Associations médicamenteuses

- 3 malades ont reçu du Clofibrate en association avec le p.f.p. indanedione sans modification du temps de Quick.
- 8 patients ont reçu des diurétiques type Furosémide (lasilix^o) ou phlythiazide (rénèse^o) : il semblerait que les temps de Quick se soient modifiés parallèlement à des variations de la diurèse, sans que l'on puisse préciser si, ces modifications sont proportionnelles ou inversement proportionnelles à la diurèse ; alors que par ailleurs, aucun trouble n'a pu être relevé, si ce n'est des variations brutales de la volémie.

— Enfin le produit s'est trouvé associé :

- aux tonicardiaques (digitaline^o, digoxine^o, coragoxine^o)

- aux dérivés nitrés (lénital^o)
- aux antibiotiques (ampicilline^o, cyclines^o)
- aux antiagrégants plaquettaires (persantine^o)

sans modifications particulières du temps de Quick.

CONCLUSIONS

L'étude comparative entre le para-fluoro-phenyl-indanedione (Préviscan^o) et l'acénocoumarol (Sintrom^o), antivitamine K prise comme référence du fait de sa longue expérimentation met en évidence les faits suivants, concernant le Préviscan^o :

— Il s'agit d'un produit stable, maniable (1/2 vie plasmatique de 31 H), bien toléré.

— Le jour de la dose d'entretien est atteint un peu plus précocément (8^e - 9^e jour) qu'avec l'acénocoumarol).

— Le nombre de temps de Quick nécessaire à l'obtention de cette dose est égal, sinon inférieur à celui nécessaire pour l'acénocoumarol.

— Le prix de revient du traitement par le para fluoro phenyl indanedione est compte tenu du nombre de mesures de temps de Quick, inférieur de 7,5 % à celui par l'acénocoumarol.

Par ailleurs, dans cette étude portant sur 50 patients atteints d'une affection cardio-vasculaire ayant nécessité la mise aux anti-coagulants, les sujets du groupe sanguin B ont été les plus nombreux, et ceux du groupe O les moins nombreux, par rapport à la fréquence respective de ces groupes dans la race blanche.

BIBLIOGRAPHIE

- LA VIE MEDICALE : “anticoagulants” 1972
“anticoagulants et sujets âgés” 1973
- ENTRETIENS DE BICHAT 1969
- REVUE DU PRATICIEN : “thromboses vasculaires” 1973
- REVUE DE MEDECINE DE TOULOUSE 1971 n° 8
- Accidents du traitement anticoagulant chez les sujets âgés - CHAPUY-PHILIP - PASQUIER (LYON)
- Traitements anticoagulants oraux “Risques thérapeutiques” - LAISNE ET FONTAINE
- LABORATOIRE NATIVELLE
- CŒUR ET MEDECINE INTERNE 1974, n° 2, tome 13
- GAZETTE MEDICALE “Incompatibilité thérapeutique au cours des traitements par les anticoagulants” - PASSERON, BOUVIER, mars 1971.
- REVUE DU PRATICIEN (Exercice quotidien) “Indications du traitement anticoagulant en cardiologie” - B. LANCELIN, mars 1975.
- CLINICAL PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS “Oral anti-coagulants” - CONN & WILLIS, vol. n° 9. UNIVERSITY OF MICHIGAN.
- ABREGE D'HEMATOLOGIE - J. BERNARD et J.P. LEVY
- Utilisation des A.V.K. dans la thérapeutique cardio-vasculaire moderne “Table ronde” VIE MEDICALE 1974 n° 23 et 25 — Ph. BOUVERAIN.

Vu, le Président de thèse,
Professeur E. FOURNIER

Vu, le Doyen de la Faculté
de Médecine de Paris-Sud,
Professeur J.P. ETIENNE

Vu, et Permis d'Imprimer,
P/ le Président de l'Université,
Le Vice-Président,
Professeur J.P. ETIENNE

